

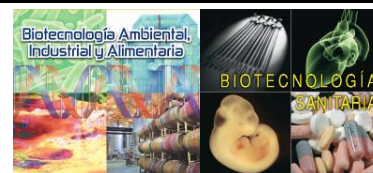
Entrevista

En busca de un tratamiento eficaz contra las enfermedades raras

Jose Antonio Sánchez Alcázar

“A menudo en investigación abres una puerta y cierras otras cincuenta”

Por Carmen González de León



En el laboratorio, el científico José Antonio Sánchez Alcázar junto a su equipo de investigación trata de descifrar un mecanismo celular que frene el desarrollo de las patologías mitocondriales, las lisosomales o la hipercolesterolemia familiar, comúnmente conocidas como enfermedades raras.

Al llegar, el científico José Antonio Sánchez Alcázar hace un hueco entre los libros y papeles que cubren su mesa. «Estamos con los proyectos de fin de máster», se excusa señalando una pila de trabajos. Y es que Sánchez Alcázar no se dedica solo a la investigación, sino que compagina su labor en el laboratorio con la docencia en las aulas de la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla, donde ocupa una plaza de profesor titular del área de Biología Celular. Además, dirige y participa en el Máster de Enfermedades Raras y en el de Biotecnología Sanitaria, ambos impartidos en la Universidad Internacional de Andalucía.

A los pocos minutos y sin preguntarle, Sánchez Alcázar descubre su lugar de origen, Marchena. Comenta que personalidades como el periodista Ignacio Camacho son también naturales de este municipio sevillano, lo que deja entrever que se considera un marchenero de los pies a la cabeza.

José Antonio Sánchez Alcázar es licenciado en Biología y en Medicina por la Universidad de Sevilla, y doctor en Medicina y Cirugía con una tesis doctoral sobre los mecanismos citotóxicos del factor de necrosis tumoral alfa, que llevó a cabo en la Universidad Complutense de Madrid. Realizó dos estancias postdoctorales en Albany (Estados Unidos) y en Nottingham (Inglaterra) y cursó su Residencia en Bioquímica Clínica en el Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Desde que se instaló de nuevo en Sevilla, ha dirigido su investigación hacia las llamadas enfermedades raras, es decir, aquellas que tienen una frecuencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. Sin embargo, para este científico las enfermedades minoritarias o de baja frecuencia son mucho más que esa definición formal. «Estas patologías encierran muchos problemas de tipo social, personal, económico, sanitario y científico. Por tanto, para un investigador son enfermedades muy interesantes y que exigen toda su entrega personal».

Estados Unidos, Inglaterra y Madrid. Después de trabajar tanto tiempo fuera de su tierra, ¿qué le hace volver?

En Estados Unidos estuve tres años y en Inglaterra tan solo uno. Volví para estar cerca de la familia, buscando los amigos y el buen tiempo. En América estaba en Albany, una ciudad con un larguísimo invierno de seis meses y con unas temperaturas bastante extremas. Y el clima de Nottingham, en Inglaterra, también era bastante desastroso. Pero el motivo principal fue la familia.

Sin embargo, de Estados Unidos tiene que volver por una razón en particular...

Sí, porque no tenía el visado para poder trabajar. Tenía un visado que duraba tres años, el tiempo que estuve allí. De hecho, tenía todo preparado para irme a trabajar a San Diego, California, pero desafortunadamente me llegó una carta avisando que debía abandonar el país durante dos años, razón por la que vine a España y solicité el postdoctorado en Inglaterra.

¿Por qué no ha ejercido la medicina como profesión?

Realicé la especialidad en Bioquímica Clínica que es una especialidad de laboratorio. Y de hecho trabajé tres o cuatro meses en un ambulatorio de Madrid. En aquella época había poco trabajo en los laboratorios y personalmente me gustaba mucho la investigación. Lo ideal hubiera sido compaginar ambas tareas: el trabajo de asistencia y el de laboratorio; pero me fue imposible hacerlo. Además, me surgió la oportunidad de realizar la tesis y la estancia postdoctoral, así que continué con lo que también había sido mi sueño: la investigación.

Su investigación actual se centra en las enfermedades raras, ¿cuándo comienza a trabajar en ellas?

Desde que hice la tesis doctoral he trabajado en apoptosis, es decir, sobre muertes celulares. Y aunque la muerte celular está muy relacionada con las enfermedades raras, pues por un mecanismo u

otro las células mueren y eso provoca que se desarrolle la patología o enfermedad, lo cierto es que fue aquí en Sevilla cuando iniciamos toda esta andadura en las enfermedades minoritarias o de baja frecuencia.

Antes de profundizar en las enfermedades raras trabajaba en la coenzima Q₁₀. ¿Qué relación científica hay entre ambas líneas de investigación que le hiciera dar el salto?

Hay un tipo de enfermedades raras que se caracterizan porque son una deficiencia de la coenzima Q₁₀. Y de hecho desde el año 2002 empezamos a trabajar en las deficiencias de coenzimas Q₁₀ primarias, es decir, que se deben al defecto en su biosíntesis. Después ampliamos el estudio a deficiencias de la coenzima Q₁₀ que afectan de forma secundaria en otras enfermedades raras también. Y a partir de ahí comenzamos a trabajar en otro tipo de enfermedades minoritarias como son las enfermedades lisosomales y la hipercolesterolemia familiar. Prácticamente casi todas las enfermedades, sean raras o no, acaban en un mismo mecanismo patológico: la muerte de las células. Nosotros utilizamos este mismo mecanismo por el que las distintas enfermedades se manifiestan para corregir el defecto.

Dirige un grupo de investigación que trabaja en el proyecto “La muerte celular en el desarrollo y la enfermedad. ¿Cómo se forma el grupo?

Entre estudiantes de máster, alumnos internos, becarios y colaboradores desinteresados somos unas 10 personas en el grupo. El equipo se forma a base de convencerlas de que merece la pena el trabajo que hacemos, a pesar de quizás estarán un tiempo sin cobrar un salario. Intentamos también hacer investigaciones que entusiasmen al equipo por la importancia que tienen. Y por otra parte, un grupo de investigación se forma con muchísimo trabajo. No obstante, lo principal es convencerles del sentido que tiene todo el esfuerzo y transmitir mucha ilusión.

¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

La meta final es encontrar tratamientos que curen estas patologías. Siempre buscamos entender los mecanismos por los que enferman las células y, una vez alcanzado este objetivo, intentamos desarrollar los tratamientos que previenen o evitan que estas células mueran. Por lo cual, todos estos productos que protegen a las células pueden ser utilizados para la terapia o para el tratamiento de los pacientes.

Precisamente, en julio de 2012 patentaron un sistema para identificar fármacos eficaces, pero el objetivo era ese otro que comentaba: encontrar el tratamiento en sí. ¿Qué ocurrió?

Para la búsqueda de tratamiento de las enfermedades raras, y concretamente de las enfermedades mitocondriales, el problema principal es que hay pocos pacientes y es muy complicado hacer ensayos clínicos con ellos. Es por ello que los modelos celulares

son fundamentales para buscar nuevos tratamientos. Casualmente trabajábamos con células de una enfermedad mitocondrial que se llama MELAS (del inglés, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a accidentes cerebrovasculares) y mediante una colaboración conseguimos obtener la mutación de esta enfermedad en las levaduras. Las levaduras son unas células, que no son humanas evidentemente, pero que son muy baratas y fáciles de cultivar y que, por tanto, permiten ensayar muchos fármacos a la vez de una forma económica. Es por ello que nos pusimos a trabajar en una plataforma que utilizara estas levaduras como el cribado inicial para buscar nuevos tratamientos contra las enfermedades mitocondriales como el MELAS.

¿Y cómo se desarrolla en los laboratorios esta investigación?

Una vez obtenido el cribado en las levaduras, extraemos de las biopsias de la piel de los pacientes los fibroblastos y los cultivamos. Y así de esa forma, comprobamos que los tratamientos que han dado positivo en las levaduras también pueden ser útiles en los fibroblastos. Por otra parte, en las enfermedades mitocondriales también se utiliza otro modelo, los cíbridos. Estos son células que se obtienen de la hibridación de mitocondrias del paciente y núcleos que provienen de una célula tumoral. Gracias a los cíbridos, trabajamos en el laboratorio con una célula que se reproduce de forma constante y fácil y que presenta las mitocondrias patológicas de los pacientes. Por tanto estas células híbridas nos permiten también confirmar que los fármacos que han dado positivo en las levaduras tienen igual resultado en estos cíbridos mitocondriales.

¿Qué resultados ha obtenido con el sistema de identificación de fármacos?

Primero realizamos un ensayo piloto en pacientes con quienes probamos unos 20 fármacos que se utilizan habitualmente en la clínica. Constatamos que dos fármacos daban positivo y revertían el fenotipo patológico tanto en levaduras como en fibroblastos y en cíbridos, que en este caso eran la coenzima Q₁₀ y la riboflavina.

¿Cuál es el nivel español en investigación de enfermedades raras con respecto al resto del mundo?

Los países más importantes en esta materia son los más potentes en investigación en general: Estados Unidos, Francia, Inglaterra, Alemania y Japón. Sin embargo, desde la creación de los CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), centros que financian a aquellos grupos de investigación que se dedican a enfermedades raras, la producción en este campo ha crecido espectacularmente y yo creo que España representa hoy en día un buen papel. Lógicamente ahora con los recortes está siendo más difícil, pero por lo menos hay una base muy importante para crecer y tirar hacia delante.

¿Qué otros estudios interesantes se han hecho fuera de nuestras fronteras?

Con respecto al entendimiento de cómo enferman los pacientes hay muchísimos estudios hechos con anterioridad, y nosotros hemos confirmado algunos y ampliado otros dirigiendo la investigación hacia el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. Por ejemplo, nuestro grupo ha descubierto que en las enfermedades mitocondriales las células activan un mecanismo de defensa, denominado autofagia, por el cual eliminan los orgánulos o mitocondrias que funcionan incorrectamente. A través de este proceso –autofagia– las células eliminan sus propias mitocondrias disfuncionales. En ese estudio creo que nuestro grupo ha sido pionero, pero hay otros muchos mecanismos que han sido explicados por otros investigadores.

La Asociación de Enfermos de Patología Mitocondrial (AEPMI) apostó hace ya un año por el proyecto que usted dirige “Terapia e indicaciones huérfanas de los moduladores de la mitofagia y la biogénesis mitocondrial en las enfermedades mitocondriales”, al cual financió con 12.000 euros. ¿Cómo se está desarrollando esta investigación?

La idea principal era que ese convenio que establecimos con la asociación de enfermos mitocondriales fuera como un complemento que nos sirviera para solicitar otras ayudas y que pudiéramos hacer el proyecto con unas buenas garantías. Desgraciadamente debido a los recortes, nos tuvimos que quedar únicamente con la ayuda que nos daba la asociación. Dinero importante pero un poco corto para mantener a una sola persona dedicada al cien por ciento. El proyecto ha ido avanzando, tenemos datos interesantes pero aún tenemos que seguir trabajando en esta línea.

¿Han llegado ya a algunas conclusiones?

Bien, en esto de la investigación muchas veces abres una puerta y cierras otras cincuenta. Lo mismo ves que hay algo positivo pero después vuelves a estar en una habitación a oscuras, por lo que nunca acabas viendo el panorama completamente claro. Tenemos resultados positivos, pero nos hace falta confirmarlos y conocer en profundidad cómo se produce el fenómeno.

¿Cuál es el siguiente paso por dar en la investigación sobre enfermedades raras?

En las enfermedades raras queda aún mucho por investigar: diagnóstico, tratamiento, asistencia, consejo genético, etc. A mi juicio, lo principal es crear centros de referencia a los cuales puedan dirigirse estos pacientes o puedan ser derivados por los médicos. Aquí tendrían una asistencia integral en todos los aspectos: desde el diagnóstico hasta el tratamiento, asistencia psicológica o atención a los familiares. Y es que una de las características de estas enfermedades minoritarias, que quizá no he comentado, es que hacen dependientes a los que las sufren y los pacientes necesitan de muchos cuidados y de atención especializada.

¿Y su paso personal como investigador?

Nosotros queremos buscar nuevos tratamientos de aquellas enfermedades con las que trabajamos y queremos tener siempre la ilusión de que lo podemos conseguir. Que también es importante.

A principios de diciembre, los rectores de las universidades públicas de España se unían en contra de los recortes en materia de I+D+i y educación superior. A la investigación le ha tocado un drástico recorte del 80% en los presupuestos generales del Estado. ¿Cómo afecta este dato a su trabajo?

La dificultad mayor reside en encontrar fondos para contratar a personal, a nuevos becarios. También es verdad que las situaciones de crisis nos exigen lo mejor de nosotros mismos, pensar fórmulas originales para conseguir el dinero y trabajar más duro por conseguirlo. Lo considero un reto. Es la única lectura positiva que podemos sacar de ella.

Pero esta situación se ha debido notar bastante antes del comunicado de los rectores...

Sí, prácticamente desde que empezó la crisis; aunque los efectos se están apreciando más en los dos últimos años. Todo se complica: los recortes en los proyectos son cada vez más serios, a las universidades les resulta imposible contratar nuevo personal y han aumentado las restricciones para tomar adelantos de los fondos de las propias universidades.

Actualmente imparte clases en Grado pero también conoció el sistema de licenciaturas. ¿Qué opina del Plan Bolonia?

Ahora lo que más trabajamos son los aspectos pedagógicos de la educación. Un paso importante ha sido conocer cuáles son los verdaderos objetivos de la Educación Superior, detectar claramente qué competencias tienen que tener los alumnos cuando terminan y desarrollar parámetros para medir el grado de consumación de esas competencias. Por otra parte, el profesorado se ha visto ayudado por las nuevas tecnologías, las cuales permiten un seguimiento continuado de la formación de los alumnos durante el año y facilitan herramientas muy útiles para el aprendizaje. En cierta manera, para muchos de nosotros que con el otro sistema ya utilizábamos técnicas parecidas de autoformación de los alumnos, la implantación del Plan Bolonia no ha sido tan brusca.

En su campo en concreto, ¿en qué ha podido afectar este sistema de estudios?

Exige al profesor estar más pendiente de los alumnos y, claro, quita tiempo para la investigación. Normalmente los profesores que llevan a cabo proyectos de investigación tienen reducción docente, pero en los últimos años también se han visto mermadas esas reducciones. Ahí está la dificultad de dedicarte a las dos cosas y, sobre todo, ser competitivo en ambas. Y además, al salir del trabajo, tener todavía tiempo para dedicarle a la familia y los amigos.

Además de ser docente en la Universidad Pablo de Olavide, dirige másteres en la Universidad Internacional de Andalucía. De hecho, el máster de enfermedades raras acaba de finalizar en diciembre. ¿Qué acogida tienen?

El máster de Enfermedades Raras y el máster de Biotecnología Sanitaria, que son en los que participo, tuvieron bastante éxito este año pasado. El grado de compromiso de los estudiantes y los proyectos fin de máster han sido muy buenos, y una gran mayoría de los alumnos ha conseguido encontrar la salida profesional en investigación a través de este tipo de másteres.

Si tuviera que elegir entre profesor o investigador...

Realmente no sabría qué contestar porque van muy unidas. Muchas veces cuando estás explicando en clase te surgen ideas para la investigación y trabajando en el laboratorio se te ocurre algo para enseñar. Espero no tener que escoger por ahora.

DESTACADOS

1. Las enfermedades raras exigen al investigador toda su entrega personal
2. Un grupo de investigación necesita ilusión y conocer el sentido de su esfuerzo
3. Los CIBERER han mejorado notablemente la investigación de enfermedades minoritarias en España
4. Es necesario crear centros donde los pacientes puedan tener una asistencia integral
5. El Plan Bolonia exige estar más pendientes de los alumnos por lo que quita tiempo para investigar
6. Los másteres de enfermedades raras o de biotecnología sanitaria han permitido a muchos alumnos encontrar una salida profesional
7. Espero no tener que escoger entre la enseñanza o la investigación